

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-145093

(43)Date of publication of application : 06.06.1995

(51)Int.Cl.

C07C 33/048

C07C 29/42

C07C311/24

C07C311/29

C07F 7/18

(21)Application number : 05-320991

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.11.1993

(72)Inventor : IKEDA MASAHIKO

BANDO HISASHI

### (54) PRODUCTION OF SYNTHETIC INTERMEDIATE OF VITAMIN DERIVATIVE

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a large amount of a specific ene-yne compound useful as the subject intermediate by reaction of 1,2-epoxy-5-hexen-4-ol with a metal salt of acetylene followed by protection of OH.



I

**CONSTITUTION:** Reaction of (2S,4S)-1,2-epoxy-5-hexen-4-ol of formula I with a metal salt of acetylene is followed by protection of OH to give a compound of formula II (R<sup>1</sup> is an OH-protecting group such as substituted silyl), for example, (3S,5R)-3,5-bis{[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy}1-octen-7-yne.



II

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

*[Date of sending the examiner's decision of rejection]*

*[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]*

*[Date of final disposal for application]*

*[Patent number]*

*[Date of registration]*

*[Number of appeal against examiner's decision of rejection]*

*[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]*

*[Date of extinction of right]*

*Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office*

**THIS PAGE BLANK (user)**

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

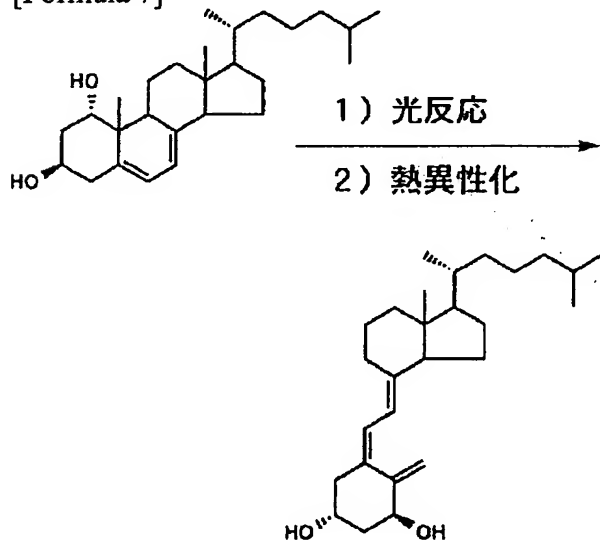
[0001]

[Industrial Application] This invention is vitamin D<sub>3</sub>. It is related with the approach of manufacturing the en in compound which is the important intermediate field in manufacture of a derivative. Active vitamin D<sub>3</sub> which is the purpose compound of this invention A derivative has the outstanding pharmacological action, i.e., the useful vitamin D's physiological function, and it is not only useful as the bony therapy or bony prophylactics to a disease, such as the various diseases resulting from absorption of calcium, transportation, or a metabolic error, for example, rickets, osteomalacia, and osteoporosis, but controls the growth to a tumor cell, for example, a myelogenous leukemia cell, and it has the differentiation induction potency to a normal cell, and is useful as an antitumor agent (JP,63-45249,A).

[0002]

[Description of the Prior Art] Vitamin D<sub>3</sub> Although there are many synthesis methods of a derivative, there is a method of leading a steroid derivative like a bottom type by optical ring opening reaction, for example etc.

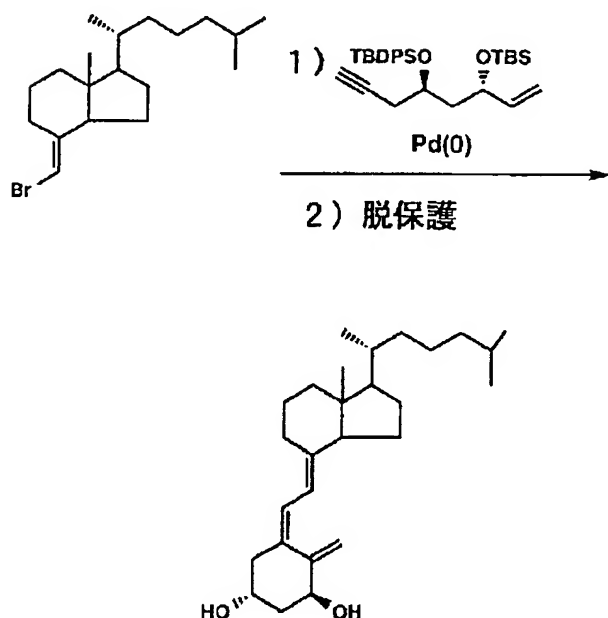
[Formula 7]



[0003] The approach of compounding a vitamin D derivative by making an en in compound which was written to the bottom type of recently, and a vinyl bromide compound react in them using a palladium catalyst was developed. (114 journal OBU American chemical societies (J. Am.Chem.Soc.), 9836 pages (1992))

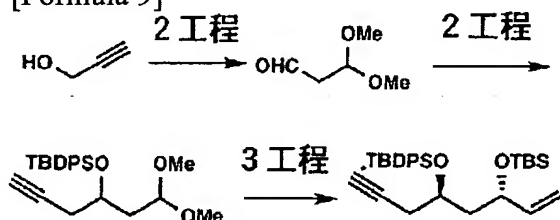
[Formula 8]

**THIS PAGE BLANK (user)**



[0004] Moreover, the en in compound is compounded like a bottom type in the reference, using propargyl alcohol as a raw material.

[Formula 9]



[0005]

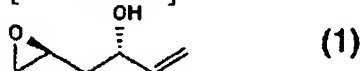
[Problem(s) to be Solved by the Invention] however, in the process of dimethoxy-izing, special equipment is required of the above-mentioned approach, and it is necessary to use for an acid chemically-modified degree the chromic acid which is poison and, and is a synthetic path -- on the way - - if it comes out and high performance chromatography with bad effectiveness is not used for diastereomer separation -- \*\*\*\* -- at an optical resolution process, a reaction takes 19 days further. Therefore, when dealing with it comparatively in large quantities, the above-mentioned approach should not be satisfied from a viewpoint of an efficient manufacturing method.

[0006]

[Means for Solving the Problem] this invention persons repeated examination variously about the manufacture approach of an optical activity en in derivative in order to solve the above-mentioned technical problem. Consequently, a header and this invention were completed for the ability of an en in derivative to be manufactured efficiently by using D-arabinose which is a kind of sugar.

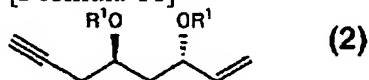
[0007] That is, this invention is a formula (1).

[Formula 10]



After coming out and making the compound expressed react with the metal salt of acetylene, a hydroxyl group is protected, and it is a general formula (2).

[Formula 11]

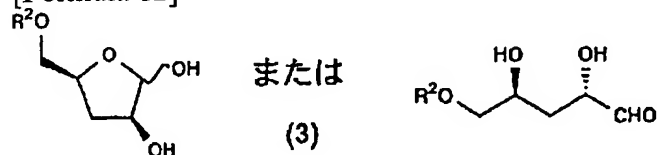


THIS PAGE BLANK FOR :



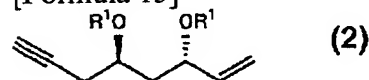
(-- R1 expresses the protective group of a hydroxyl group among a formula.) -- the approach and general formula (3) which manufacture the compound expressed

[Formula 12]



(-- R2 expresses the protective group of a hydroxyl group among a formula.) -- the compound expressed is made to react with methylene ylide, after changing the protected hydroxyl group of the 1st place into a leaving group, epoxidation of the 1 or 2nd place is carried out, and it reacts with the metal salt of acetylene -- making -- a hydroxyl group -- protecting -- general formula (2)

[Formula 13]



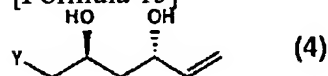
(-- R1 expresses the protective group of a hydroxyl group among a formula.) -- the approach of manufacturing the compound expressed -- being related -- further -- formula (1)

[Formula 14]



The compound and general formula (4) which are come out of and expressed

[Formula 15]



(-- Y expresses a leaving group among a formula.) -- it is related with the compound expressed.

[0008] Hereafter, the manufacturing method and intermediate field of this invention are explained to a detail.

[0009]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-145093

(43)公開日 平成7年(1995)6月6日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 C 33/048		9159-4H		
29/42				
311/24		7419-4H		
311/29		7419-4H		
C 0 7 F 7/18	A			
審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全 12 頁)				

(21)出願番号 特願平5-320991

(22)出願日 平成5年(1993)11月25日

(71)出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72)発明者 池田 雅彦

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72)発明者 坂東 尚志

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(54)【発明の名称】 ビタミンD誘導体の合成中間体の製造法

(57)【要約】

【目的】 ビタミンD誘導体の製造における重要中間体であるエンイン化合物の効率的な合成法及び中間体の提供。

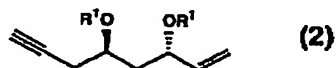
【構成】 式(1)

・【化1】



で表される化合物をアセチレンの金属塩と反応させた後、水酸基を保護して一般式(2)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup> は水酸基の保護基を表す。) で表される化合物を製造する方法および式(1)で表される化合物。

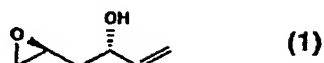
Ikeda, &amp; Bando

1

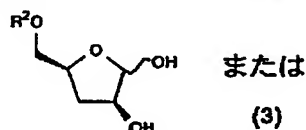
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】

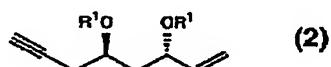


で表される化合物をアセチレンの金属塩と反応させた後、水酸基を保護して一般式(2)



(式中、R<sup>2</sup> は水酸基の保護基を表す。)で表される化合物を、メチレンイリドと反応させ、1位の保護された水酸基を脱離基に変換した後1, 2位をエポキシ化し、アセチレンの金属塩と反応させ、水酸基を保護して一般式(2)

【化4】



(式中、R<sup>1</sup> は水酸基の保護基を表す。)で表される化合物を製造する方法。

【請求項3】 式(1)

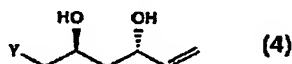
【化5】



で表される化合物。

【請求項4】 一般式(4)

【化6】



(式中、Yは脱離基を表す。)で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

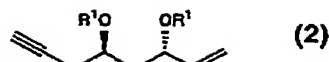
【産業上の利用分野】本発明は、ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の製造における重要中間体であるエンイン化合物を製造する方法に関する。本発明の目的化合物である活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体は優れた薬理作用、すなわち有用なビタミンD様の生理作用を有し、カルシウムの吸収、輸送あるいは代謝異常に起因する種々の疾患、例えばくる病、骨軟化症、骨粗しょう症などの骨の疾患に対する治療もしくは予防薬として有用であるばかりでなく、腫瘍細胞、たとえば骨髓性白血病細胞に対してその増殖を抑制し、かつ正常細胞への分化誘導能を有し、抗腫瘍剤として有用である(特開昭63-45249号公報)。

【0002】

50

2

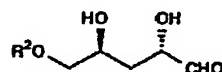
\* 【化2】



(式中、R<sup>1</sup> は水酸基の保護基を表す。)で表される化合物を製造する方法。

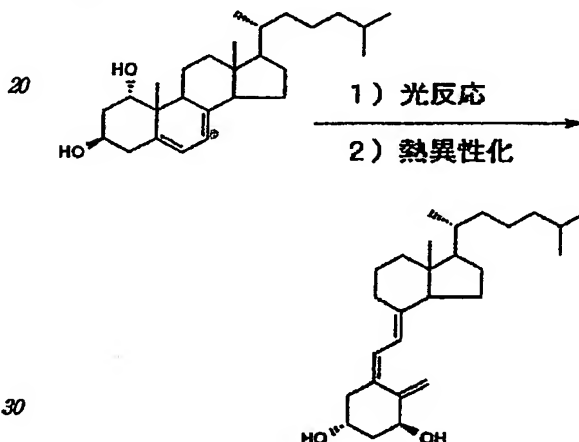
【請求項2】 一般式(3)

【化3】



【従来の技術】ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の合成法は数多くあるが、例えば下式のようなステロイド誘導体を光開環反応で導く方法などがある。

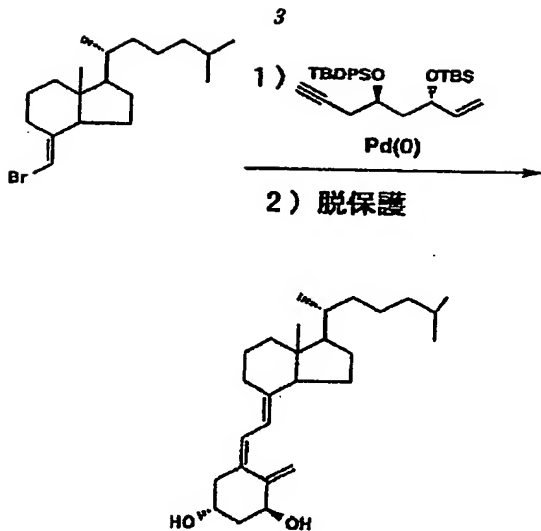
【化7】



30

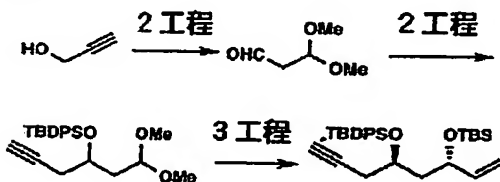
【0003】それらの中で、最近下式に書いたようなエンイン化合物と臭化ビニル化合物をパラジウム触媒を用いて反応させることでビタミンD誘導体を合成する方法が開発された。(ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.) 114巻, 9836頁(1992年))

【化8】



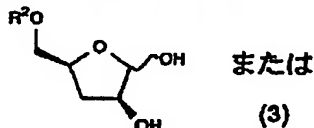
【0004】また、その文献の中で、エンイン化合物は、下式のようにプロパルギルアルコールを原料として用い合成している。

【化9】



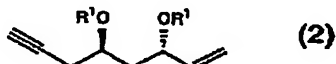
【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記の方法ではジメトキシ化の工程に於いて特殊な装置が必要であ \*



(式中、 $R^2$  は水酸基の保護基を表す。) で表される化合物を、メチレンイリドと反応させ、1位の保護された水酸基を脱離基に変換した後1、2位をエボキシ化し、アセチレンの金属塩と反応させ、水酸基を保護して一般式(2)

【化13】



(式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を表す。) で表される化合物を製造する方法に関し、さらには式(1)

【化14】



で表される化合物および一般式(4)

40

り、また酸化工程に於いて毒物であるクロム酸を用いる必要があり、また合成経路の途中でジアステレオマー分離に効率の悪い高速液体クロマトグラフィーを用いなければならず、さらにラセミ分割工程では反応に19日間を要する。従って、比較的大量に取り扱う場合、効率的な製造法という観点からは上記方法は満足すべきものではない。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため、光学活性なエンイン誘導体の製造方法について種々検討を重ねた。その結果、糖の一種であるD-アラビノースを用いることにより、エンイン誘導体を効率よく製造できることを見出し、本発明を完成した。

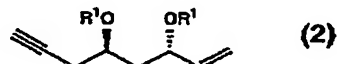
【0007】即ち、本発明は式(1)

【化10】



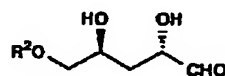
で表される化合物をアセチレンの金属塩と反応させた後、水酸基を保護して一般式(2)

【化11】

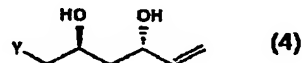


(式中、 $R^1$  は水酸基の保護基を表す。) で表される化合物を製造する方法および一般式(3)

【化12】



【化15】



(式中、Yは脱離基を表す。) で表される化合物に関する。

【0008】以下、本発明の製造法および中間体について詳細に説明する。

【0009】本発明の化合物において $R^1$  および $R^2$  で示される水酸基の保護基としては、本方法の反応条件に使用しうるものであれば公知の方法で導入できるいかなるものでも使用できる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John-Wiley Sons, New York, p p10-86 (1981) に記載。) が、酸またはアルカリ加水分解により除去される保護基、なかでも置換シリル基、置換メチル基、2-テトラヒドロピラニル基、アシル基等

を挙げることができる。

【0010】置換シリル基としては、低級アルキル基やアリール基で置換されたシリル基が挙げられ、低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル等の炭素原子数6個以下のアルキル基が、アリール基としてはフェニル等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。置換シリル基の具体的な例としてはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジエチルイソプロピルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などを挙げることができる。

【0011】置換メチル基における置換基としてはアルコキシ基、アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アルコキシアルコキシ基等が挙げられ、これら置換基のアルキル部分としてはメチル、エチル等の炭素原子数4個以下のアルキル基が、アリール部分としてはフェニル等の炭素数10個以下のアリール基が挙げられる。置換メチル基の具体的な例としては、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、メトキシエトキシメチル基などを挙げることができる。

【0012】アシル基としては低級アルカノイル基やアロイル基が挙げられ、低級アルカノイル基としてはモノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル等の1~3個のハロゲン原子に置換されたアルカノイル基や、アセチル、プロピオンル、ブチル、イソブチル、ピバロイル等の炭素原子数が6個以下のアルカノイル基が、アロイル基としてはベンゾイル等の炭素原子数が10個以下のアロイル基が挙げられる。

【0013】好適な保護基として低級アルキル基やアリール基で置換されたシリル基を選ぶことができる。より好ましいものとしては、例えばトリイソプロピルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基あるいはジフェニルメチルシリル基などの置換シリル基を挙げることができる。

【0014】脱離基としては、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基およびアラルキルスルホニル基が挙げられ、アルキルスルホニル基、アラルキルスルホニル基のアルキル部分としてはメチル、エチル等の炭素数が4個以下のアルキル基が、アラルキルスルホニル基、アリールスルホニル基のアリール部分としてはフェニル等の炭素原子数が10個以下のアリールが挙げられる。アリールスルホニル基のアリール部分にはメチル等の炭素数4個以下のアルキル基が置換していてもよい。このような脱離基の例としてはメタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンジルスルホニル、*p*-トルエンスルホニル等が挙げられる。

【0015】アセチレンの金属塩としては、求核性のあるアセチレンの金属塩試薬であればよく、金属の種類と

しては、ナトリウムやリチウムを挙げることができる。また、アセチレンの金属塩は錯体を形成していてもよく、リチウム塩のエチレンジアミン錯体も好ましい。

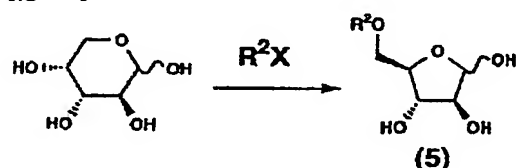
【0016】ハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0017】次に、本発明の製造方法を以下詳細に説明する。

#### (1) D-アラビノース一級水酸基の保護

D-アラビノースは、通常水酸基の保護に於いて行われる一般的方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John-Wiley & Sons, New York, p14-137 (1991)に記載)に従って一級水酸基を保護することができる。

#### 【化16】



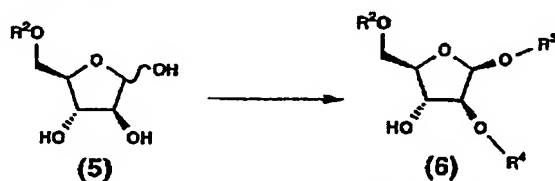
(式中、 $R^2$  は、水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)

【0018】 $R^2$  としてより好ましくは嵩高い保護基例えば、トリフェニルメチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基等を挙げることができる。D-アラビノースをジメチルスルホキシド、DMFなどの非プロトン性溶媒に懸濁させ、イミダゾール、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下 $R^2$  Xと、反応温度は-10℃~沸点、好ましくは室温で反応させることにより合成できる。例えば、 $R^2$  Xとして*t*-ブチルジフェニルシリルクロリドを用いることにより、化合物(5)において $R^2$  が*t*-ブチルジフェニルシリル基である化合物を合成できる。

#### 【0019】(2) アノメリック位と2位の水酸基の保護

化合物(5)は水酸基の保護に於いて通常行われる一般的方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John-Wiley & Sons, New York, p14-137(1991)に記載)に従ってアノメリック位と2位の水酸基を保護することができる。

#### 【化17】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および $R^4$  は水酸基の保護基を表す。)

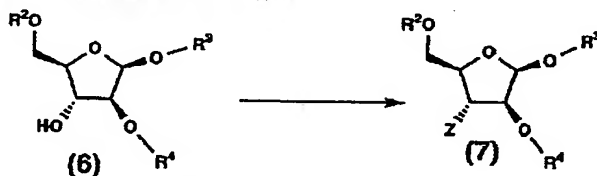
【0020】 $R^3$  および $R^4$  としては一緒になって2つ

の水酸基を一度に保護するイソプロピリデン基、エチリデン基、ベンジリデン基等が好ましい。例えば、一般式(6)に於いて $R^2$ と $R^4$ が一緒になってイソプロピリデン基を表す化合物を合成するには、化合物(5)をアセトンに溶解し、そこへヨウ素を加えて、反応温度は0℃～沸点好ましくは室温で反応させればよい。

【0021】また、一般式(6)に於いて $R^2$ と $R^4$ が一緒になってエチリデン基を表す化合物を合成するには、化合物(5)をジエトキシアセトアルデヒドに溶解し、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を加えて、反

10 応温度は0℃～50℃好ましくは室温で反応させればよい。

【0022】一般式(6)に於いて $R^2$ と $R^4$ が一緒になってベンジリデン基を表す化合物を合成するには、化合物(5)をベンズアルデヒドに溶解し、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を加えて、反応温度は0℃～沸\*



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および $R^4$  は水酸基の保護基を表し、Zはラジカルで脱離する置換基を表す。)

【0025】アルキルチオカルボナート化する方法としては、例えば文献に記載されている方法(ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 52巻, 4647頁(1986年))を用いて製造することができる。即ち、化合物(6)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒に溶解し、反応温度0℃～沸点好ましくは室温において水酸基をアルコキシドにするのに充分な水素化ナトリウムを加え、二硫化炭素、ハロゲン化アルキルを順次加え反応させ一般式(7)においてZがアルキルチオカルボナート基である化合物を合成できる。例えば、ハロゲン化アルキルとしてヨウ化メチルを用いることにより一般式(7)においてZがメチルチオカルボナート基である化合物を合成できる。

【0026】アリールオキシチオカルボニルエステル化する方法としては、文献に記載されている方法(ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.), 103巻, 932頁(1981年))を用いて製造することができる。即ち、化合物(6)を、アセトニトリル、ジクロロメタン等の非プロトン性の溶媒中、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基と $ArOC(S)X$ (式中、Arはアリール基を、Xはハロゲン原子を表す)を加え、反応温度0℃～沸点好ましくは室温で反応させて一般式(7)においてZが $ArOC(S)O-$ である化合物を合成できる。例えば、 $ArOC(S)X$ として $PhOC(S)Cl$ を用いることにより一般式(7)においてZが $PhOC(S)O-$ である化合物を合成できる。

\* 点好ましくは25℃～沸点で反応させればよい。

【0023】(3)3位の水酸基の除去

化合物(6)の3位水酸基を除去する方法としては、例えばラジカルで脱離する置換基に変換し、ラジカルを用いて還元する方法が挙げられる。

【0024】ラジカルで脱離する置換基としては、例えばアルキルチオカルボナート基、アリールオキシチオカルボニルエステル基が挙げられる。ここで、アルキルチオカルボナートのアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル等の炭素数4個以下のアルキル基が挙げられ、アリールオキシチオカルボニルエステルのアリール基としてはフェニル等の炭素数10個以下のアリール基が挙げられる。これらの具体例としては $CH_3SC(S)O-$ 、 $PhOC(S)O-$ が挙げられる。

【化18】

30 ※ナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.), 103巻, 932頁(1981年))を用いて製造することができる。即ち、化合物(6)を、アセトニトリル、ジクロロメタン等の非プロトン性の溶媒中、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基と $ArOC(S)X$ (式中、Arはアリール基を、Xはハロゲン原子を表す)を加え、反応温度0℃～沸点好ましくは室温で反応させて一般式(7)においてZが $ArOC(S)O-$ である化合物を合成できる。例えば、 $ArOC(S)X$ として $PhOC(S)Cl$ を用いることにより一般式(7)においてZが $PhOC(S)O-$ である化合物を合成できる。

【0027】一般式(7)の化合物をラジカルを用いて還元することにより一般式(8)の化合物を製造することができる。

【化19】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および $R^4$  は水酸基の保護基を表し、Zはラジカルで脱離する置換基を表す。)

【0028】例えば、文献に記載されている方法(テトラヘドロン・レター(Tetrahedron Let 50

ter), 33巻, 5713頁(1992年))を用いて製造することができる。すなわち、化合物(7)をジオキサン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性溶媒中、ラジカル源、例えば次亜リン酸と適当な三級アミ

ン例えばトリエチルアミンとの塩を用いて反応温度としては50℃以上好ましくは加熱還流下アザイソブチロニトリル等のラジカル開始剤を用いてラジカルを発生させることにより一般式(8)の化合物を合成できる。

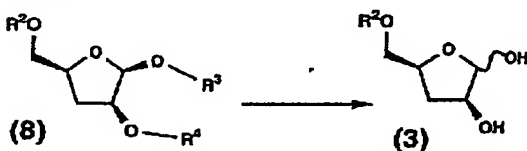
【0029】また、トリブチルチンヒドライドを用いる方法(例えば文献ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 52巻, 4647頁(1986年)に記載されている方法)を用いて製造することができる。

【0030】すなわち、トリブチルチンヒドライドのベンゼンやトルエン等の芳香族系の溶媒中、反応温度60℃～沸点好ましくは沸点で化合物(7)を加えて反応させることにより一般式(8)の化合物を製造することができる。

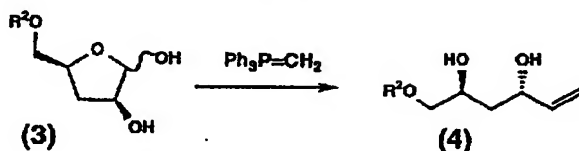
【0031】(4)化合物(8)のアノメリック位と2位の水酸基の脱保護

化合物(8)のアノメリック位と2位の水酸基を脱保護するには、水酸基の脱保護に於いて通常行われる一般的方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John-Wiley & Sons, New York, p14-137(1991))に従って化合物(3)を合成することができる。

【化20】



\*



(式中、R<sup>2</sup> は、水酸基の保護基を表す。)

【0035】好ましくは、文献記載の方法(ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.), 110巻, 4672頁(1988年))を用いることにより化合物(4)を製造することができる。即ち、化合物(3)をジエチルエーテル、THF等のエーテル系溶媒に溶解し、反応温度-100℃～0℃好ましくは-20℃付近で水素化ナトリウム等の塩基を加え攪拌したのち、メチレンイリドを加え反応させることにより合成できる。

【0036】メチレンイリドの調製法としては、例えばメチルトリフェニルホスホニウムブロミド等のホスホニウム塩をジエチルエーテルやTHF等のエーテル類の溶媒に懸濁させ、反応温度-100℃～0℃好ましくは-20℃付近でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液、カリ

\* (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> およびR<sup>4</sup> は水酸基の保護基を表す。)

【0032】例えば、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒またはTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒中、硫酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化ホウ素等の酸存在下で反応させることにより、一般式(3)の化合物を得ることができる。

【0033】より具体的には、化合物(6)をジクロロメタン等のハロゲン系溶媒またはTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒に溶解し、反応温度-100℃～0℃好ましくは-70℃付近で三塩化ホウ素のヘキサン溶液を加え反応させて一般式(3)の化合物を合成できる。

【0034】(5)化合物(3)のWittig反応  
化合物(3)をメチレンイリドと反応させることにより一般式(4)で表される化合物を得ることができる。

【化21】

ウムヘキサメチルジシラジドのトルエン溶液等の塩基を加え調整する。

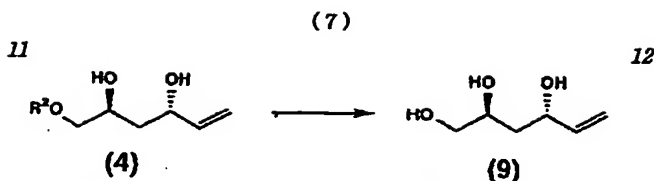
【0037】(6)1位の保護された水酸基の脱離基への変換

化合物(4)の1位の保護された水酸基は、通常の方法で脱離基に変換できる。例えば、化合物(4)の1位の保護された水酸基を脱保護し、脱離基に変換する方法が挙げられる。

【0038】化合物(4)の1位水酸基を脱保護するには、水酸基の脱保護に於いて通常行われる一般的方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John-Wiley & Sons, New York, p14-137(1991)に記載)に従って行うことができる。

【化22】





(式中、 $\text{R}^2$  は、水酸基の保護基を表す。)

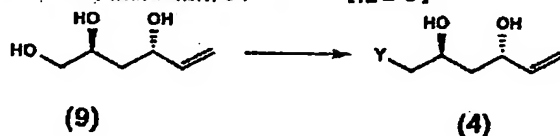
【0039】例えば、 $\text{R}^2$  が置換シリル基、置換メチル基またはテトラヒドロピラニル基である場合には、一般式(4)で表される化合物をメタノールやエタノール等のアルコール系溶媒に溶解し、反応温度0℃～100℃好ましくは室温で塩酸や硫酸等の酸を加え反応させることにより式(9)の化合物を合成することができる。

【0040】また、 $\text{R}^2$  がアシル基である場合には、メタノールやエタノール等のアルコール系溶媒に溶解し、\*

\*反応温度0℃～100℃好ましくは室温で水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ存在下で反応させることにより式(9)の化合物を合成することができる。

【0041】化合物(9)の1位水酸基の脱離基への変換は、水酸基の脱離基への変換において通常行われる一般的方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John-Wiley & Sons, New York, p14-137(1991))に従って行うことができる。

【化23】



(式中、Yは脱離基を表す。)

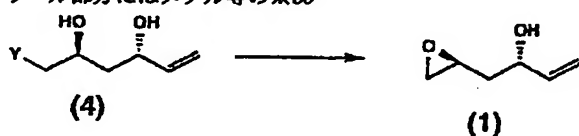
【0042】例えば、化合物(9)をジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒に溶解し、反応温度-10℃～溶媒の沸点好ましくは0℃付近でピリジン、トリエチルアミン等の塩基と $\text{RSO}_2\text{X}$ を加え、反応させることにより合成できる。ここで、Rはアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。アルキル基、アラルキル基のアルキル部分としてはメチル、エチル等の炭素数が4個以下のアルキル基が、アリール基、アラルキル基のアリール部分としてはフェニル等の炭素原子数が10個以下のアリール基が挙げられる。アリール基のアリール部分にはメチル等の※30

※炭素数4個以下のアルキル基が置換していてもよい。

【0043】例えば、 $\text{RSO}_2\text{X}$ としてp-トルエンスルホンクロリドを用いることにより化合物(4)においてYがp-トルエンスルホンネート基である化合物を合成でき、また $\text{RSO}_2\text{X}$ としてメタンスルホンクロライドを用いることにより化合物(4)においてYがメタンスルホンネート基である化合物を合成できる。

【0044】(7)化合物(4)のエポキシ化化合物(4)は、一般的なアルカリ条件でエポキシ化し化合物(1)を合成することができる。

【化24】



(式中、Yは脱離基を表す。)

【0045】例えば、一般式(4)の化合物をメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類を溶媒として用い、そこへ炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリを加え、反応温度0℃～沸点好ましくは室温で反応させることにより式(1)の化合物を合成できる。

【0046】(8)化合物(1)のアセチレン付加 ★



\*化合物(1)とアセチレンの金属塩を一般的に知られている方法(例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ・パーキン・トランス・I (J. Chem. Soc. Parkin. Trans I) 2189頁(1987年)に記載)で反応させることにより式(10)の化合物を合成することができる。

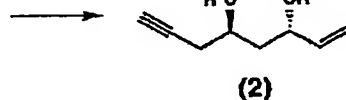
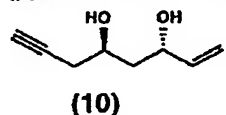
【化25】

【0047】例えば、化合物(1)をジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒に溶解し、アセチレンの金属

塩を加え、反応温度0℃～50℃好ましくは室温で反応させることにより化合物(10)を合成できる。

13

【0048】(9)化合物(10)の水酸基の保護  
化合物(10)の水酸基の保護は、水酸基の保護に於いて通常行われる一般的方法(例えば、Protective Group \*



(式中、R¹ は、水酸基の保護基を表す。)

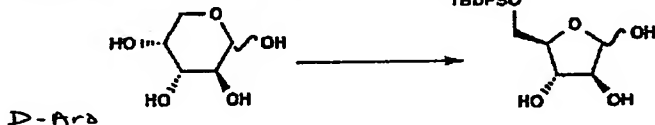
【0049】例えば、置換シリル基で保護する方法として、化合物(10)をDMF、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒に溶解し、イミダゾール、トリエチルアミン等の塩基、R¹・X(式中、R¹は置換シリル基、Xはハロゲン原子を表す。)を加え、反応温度0℃～沸点好ましくは室温で反応させる方法が挙げられる。

【0050】また、置換メチル基で保護する方法として、化合物(10)をジクロロメタン、DMF等の非プロトン性溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、R¹・X(式中、R¹は置換メチル基、Xはハロゲン原子を表す。)を加え、反応温度0℃～沸点で反応させる方法が挙げられる。

【0051】また、アシル基で保護する方法として、化合物(10)をDMF、ジクロロメタン等の非プロトン性溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基、R¹・X(式中、R¹はアシル基、Xはハロゲン原子を表す。)を加え、反応温度0℃～沸点好ましくは室温で反応させる方法が挙げられる。

【0052】本発明の方法の各工程で得られた化合物は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー等で精製することができる。

【0053】本発明の方法により得られた化合物(2)※



D-アラビノース (1.0 g) のDMF (10 ml) 懸濁液に、イミダゾール (680 mg)、TBDPSCl (2.1 ml) を順次加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、(1N)塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾燥し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (1:1) で溶出される分画を集め、標記化合物1.70 gを得た。

IR (neat) cm⁻¹: 3394 (br), 307

14

\* s in Organic Synthesis, John-Wiley & Sons, New York, p14-137(1991)) に従って行うことができる。

【化26】

※は、文献(ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 114 巻, 9836頁 (1992年)) 記載の方法と同様にしてビタミンD誘導体に誘導できる。

【0054】

【発明の効果】本発明の製法によりエンイン化合物を効率よく大量に合成することができるようになり、比較的大きなスケールでは困難と言われている活性型ビタミンD誘導体の合成がさらに容易なものになる。

【0055】

【実施例】次に、実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによって何ら限定されるものではない。

【0056】なお、以下において使用される略号の意味は次のとおりである。

TBS : tert-ブチルジメチルシリル基

TBDPS : tert-ブチルジフェニルシリル基

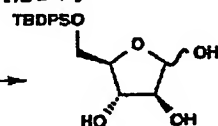
DMF : ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

【0057】参考例1

5-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]-D-アラビノースの合成

【化27】



2,2931,2859

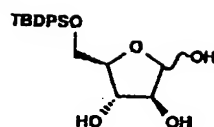
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.05~1.08 (9H, m), 3.70~4.40 (5H, m), 5.30, 5.43 (total 1H, s), 7.37~7.71 (10H, m)

【0058】参考例2

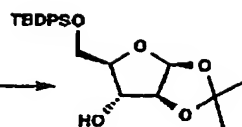
5-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-D-アラビノースの合成

【化28】

15



16



5-O- [(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] -D-アラビノース 4.11 g のアセトン (79 ml) 溶液に、ヨウ素 (474 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液で過剰のヨウ素を還元し、クロロホルムで2回抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物 4.38 g を得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3482 (br), 3072, 2931, 2859

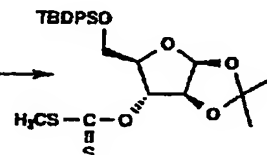
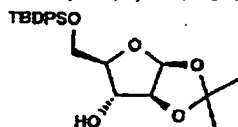
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.29, 1.33 (3H $\times$ 2, s), 3.83 (2\*

\*H, m), 4.06 (1H, dt,  $J=2.6, 6.9$  Hz), 4.43 (1H, br. s), 4.54 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 5.88 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.34~7.69 (10H, m)

10 【0059】 参考例3

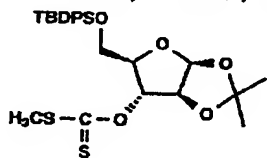
5-O- [(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] -1, 2-O- (1-メチルエチリデン) -3-O- (メチルチオカルボナート) -D-アラビノースの合成

【化29】



5-O- [(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] -1, 2-O- (1-メチルエチリデン) -D-アラビノース 1.53 g の THF 溶液に、二硫化炭素 (298 mg) と水素化ナトリウム (含量 60%, 125 mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。次にヨウ化メチル (556 mg) を加え、同じく室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1:1) で溶出される分画を集め、標記化合物 1.76 g を得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3072, 2931, 285※



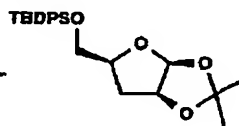
※8, 1207

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 1.27, 1.31 (3H $\times$ 2, s), 2.60 (3H, s), 3.85 (2H, m), 4.40 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 5.92 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.06 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.33~7.69 (10H, m)

30 【0060】 参考例4

3-デオキシ-5-O- [(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] -1, 2-O- (1-メチルエチリデン) -D-アラビノースの合成

【化30】



5-O- [(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] -1, 2-O- (1-メチルエチリデン) -3-O- (メチルチオカルボナート) -D-アラビノース 400 mg の 1, 4-ジオキサン (8 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.56 g) と、次亜リン酸水溶液 (含量 30~32%, 1.69 g) を順次加え、昇温し、加熱還流下、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (15 mg) を20分毎に加えた。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認後、放冷し、反応液に水を加えた。酢酸

エチルで2回抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1:5) で溶出される分画を集め、標記化合物 217 mg を得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3072, 2933, 2858

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 1.27, 1.33 (3H $\times$ 2, s), 2.08~2.

17

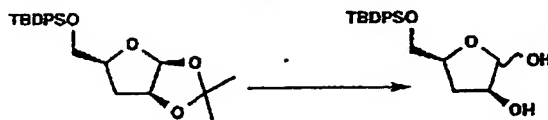
18

2.9 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.27 (1H, m), 4.73 (1H, m), 5.78 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.33~7.74 (10H, m)

\* 【0061】 参考例5

3-デオキシ-5-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]-D-アラビノースの合成

【化31】



3-デオキシ-5-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-D-アラビノース117mgのジクロロメタン(1.2ml)溶液を-78℃まで冷却し、これに三塩化ホウ素の1.0Mヘキサン溶液(0.37ml)を滴下した。同じ温度で10分間攪拌した後、飽和重曹水にあげ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣を得た。これをカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:1)で溶出される分画を集め、標記化合物67mgを得た。

10※2, 2932, 2859

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07~1.11 (9H, m), 1.97 (1H, m), 2.27~2.60 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.12~4.42 (2H, m), 5.18, 5.42 (total 1H, s), 7.38~7.75 (10H, m)

【0062】 実施例1

(2S, 4S)-1-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]-5-ヘキセン-2, 4-ジオールの合成

【化32】



まず、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(473mg)のTHF(3.0ml)懸濁液を-20℃まで冷却し、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(0.84ml)を滴下した。同じ温度で20分間攪拌しイリド溶液とする。これと別に、3-デオキシ-5-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]-D-アラビノース125mgのTHF(1.0ml)溶液を-20℃まで冷却し、水素化ナトリウム(含量60%, 13mg)を加え、同じ温度で20分間攪拌した。そこへ、前に調整したイリド溶液の上澄みを滴下し、やはり同じ温度で20分間攪拌後、室温にあげてさらに2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:2)で溶出される分画を集め、標記化合物64mgを得た。★

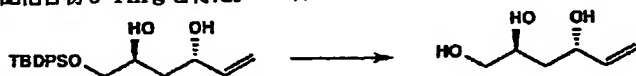
★IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3361 (br.), 3071, 2931, 2858

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.73 (1H, m), 2.73 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 2.85 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=9.9, 7.3$  Hz), 3.66 (1H, dd,  $J=10.1, 4.1$ , Hz), 4.07 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 5.12 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 5.90 (1H, m), 7.36~7.74 (10H, m)

【0063】 実施例2

(2S, 4S)-5-ヘキセン-1, 2, 4-トリオール

【化33】



(2S, 4S)-1-[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]-5-ヘキセン-2, 4-ジオール425mgのメタノール(12ml)溶液に、室温で濃塩酸(4ml)を加え1時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し残渣を得た。これをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:クロロホルム(1:7)で溶出される分画を集め、標記化合物146mgを得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3346 (br.), 2926, 2862

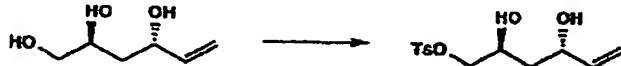
19

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.56 (3H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.31~3.48 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.06 (1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 5.23 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, m)

## \* [0064] 実施例3

(2S, 4S)-1-[(p-トルエンスルホニル)オキシ]-5-ヘキセン-2, 4-ジオールの合成  
【化34】



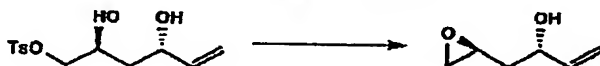
(2S, 4S)-5-ヘキセン-1, 2, 4-トリオール117mgのジクロロメタン(1.0ml)溶液に、氷冷下ピリジン(350mg)とp-トルエンスルホニルクロリド(169mg)を順次加え、室温に上げてから2時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物250mgを得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3395 (br.), 3070, 2925, 2862

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (1H, m), 1.70 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.98 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.10 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.85 (1H, m), 7.32~7.92 (4H, m)

## 【0065】 実施例4

(2S, 4S)-1, 2-エポキシ-5-ヘキセン-4-オールの合成  
【化35】



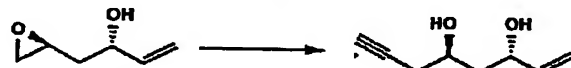
(2S, 4S)-1-[(p-トルエンスルホニル)オキシ]-5-ヘキセン-2, 4-ジオール250mgのメタノール(1.5ml)溶液に室温で炭酸カリウム(200mg)を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(2:3)で溶出される分画を集め、標記化合物65mgを得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3362 (br.), 2925, 2861

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.36 (1H, br. s), 5.14 (1H, dt,  $J=10.5, 1.3\text{Hz}$ ), 5.29 (1H, dt,  $J=17.2, 1.3\text{Hz}$ ), 5.91 (1H, m)

## 【0066】 実施例5

(3S, 5R)-1-オクテン-7-イン-3, 5-ジオールの合成  
【化36】



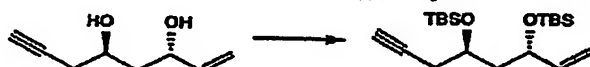
(2S, 4S)-1, 2-エポキシ-5-ヘキセン-4-オール51mgのジメチルスルホキシド(1.5ml)溶液に、室温でリチウムアセチリドのエチレンジアミン錯体(112mg)を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重曹水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(2:3)で溶出される分画を集め、標記化合物19mgを得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3274 (br.), 2916

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70~1.91 (2H, m), 2.06 (1H, t,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, m), 2.77 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.16 (1H, dt,  $J=10.5, 1.6\text{Hz}$ ), 5.31 (1H, dt,  $J=17.2, 1.6\text{Hz}$ ), 5.95 (1H, m)

## 【0067】 実施例6

(3S, 5R)-3, 5-ビス{[1, 1-ジメチルエチル]ジフェニルシリル}オキシ-1-オクテン-7-インの合成  
【化37】



21

(3S, 4R)-1-オクテン-7-イン-3, 5-ジオール50mgのDMF (1.0ml) 溶液に、室温でイミダゾール (73mg) と、TBSCl (134mg) を順次加え、終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (1:20) で溶出される分画を集め、標記化合物11

22

5mgを得た。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 2890

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.04~0.09 (12H, m), 0.89 (18H, m), 1.65 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.97 (1H, t,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 2.37 (2H, m), 3.93 (1H, m), 4.21 (1H, m), 5.01~5.17 (2H, m), 5.82 (1H, m)